FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

# THÈSE N° 680

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Emile PAPIERNIK-BERKHAUER

né le 14 février 1936 à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le :

---

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DEFENSE IMMUNITAIRE DE L'ORGANISME CONTRE LES TUMEURS DU TROPHOBLASTE

---

Président : Monsieur J. VARANGOT, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Emile PAPIERNIK-BERKHAUER

né le 14 février 1936 à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le :

---

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DEFENSE IMMUNITAIRE DE L'ORGANISME CONTRE LES TUMEURS DU TROPHOBLASTE

---

Président : Monsieur J. VARANGOT, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie et cytologie pathologiques | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie et virologie | TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| — | POLONOVSKI (J.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Biophysique médicale | BUGNARD (L.) |
| — | DOGNON (A.) |
| — | DJOURNO (A.) |
| Cancérologie médicale et sociale | DENOIX (P.) |
| Chimie pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Génétique fondamentale | LEJEUNE (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | COURY (Ch.) |
| Histologie | GIROUD (A.) |
| Hygiène et médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| — | KUSS (R.) |
| — | VERNE (J.-M.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | LAROCHE (Cl.) |
| — | BRICAIRE (H.) |
| — | PÉQUIGNOT (H.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| — | LEVY (Mlle J.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| — | PARROT (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | LEPAGE (F.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |

| | MM. |
|---|---|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | CAUCHOIX (J.) |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | LAMOTTE (M.) |

b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | NEZELOF (Ch.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE (F.) |
| Histologie | COUJARD (R.) |
| Parasitologie | LARIVIÈRE (M.) |
| Pathologie expérimentale | LOEPER (J.) / RICHET (G.) |
| Physiologie | DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.) |
| Physique médicale | KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.) |
| Radiologie médicale | FISCHGOLD (H.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

| | | MM. |
|---|---|---|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | | REDON (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | | SOULIÉ (P.) |
| — — (Boucicaut) | | LENÈGRE (J.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| | — | N... |
| | Cochin | LEGER (L.) |
| | Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| | Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| | Salpêtrière | SICARD (A.) |
| | Tenon | OLIVIER (Cl.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| — — — (Foch) | | PADOVANI (P.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | | DUBOST (Ch.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) | | MATHEY (J.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | | DUPERRAT (F.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | | DECOURT (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique (Broca) | | HUGUIER (J.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | | TURPIN (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | | BERNARD (J.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | | CASTAIGNE (P.) |
| Cliniques médicales | Bicêtre | DEPARIS (M.) |
| | Broussais | MILLIEZ (P.) |
| | Cochin | BROUET (G.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| | Lariboisière | SÈZE (S. de) |
| | Pitié | DREYFUS (G.) |
| | Saint-Antoine | KOURILSKY (R.) |
| | Saint-Antoine | BOUDIN (G.) |

MM.

| | |
|---|---|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) | DEBRAY (Ch.) |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| Cliniques obstétricales — Baudelocque | LACOMME (M.) |
| Cliniques obstétricales — Saint-Antoine | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | OFFRET (G.) |
| — — (Cochin) | BREGEAT (P.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique de pédiatrie | MOZZICONACCI (P.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | THIEFFRY (S.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique toxicologique | GAULTIER (M.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) | JUDET (R.) |
| Clinique urologique (Cochin) | ABOULKER (P.) |
| — — (Necker) | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | LAPLANE (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) | DOMART (A.) |
| — — (Lariboisière) | BOUVRAIN (Y.) |
| — — (Pitié) | RAMBERT (P.) |
| — — (Rothschild) | WOLFROMM (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) | POILLEUX (F.) |

### b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Hématologie | ANDRÉ (R.) |
| | BOUSSER (J.) |
| Hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.) |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine | AZERAD (E.) |
| | BOUR (H.) |
| | CABROL (Ch.) |
| | GROSSIORD (A.) |
| | LAMBLING (A.) |
| | LAUNAY (Cl.) |
| | PAYET (M.) |
| | PERRAULT (M.) |
| | SIGUIER (F |
| | WORMS (R.) |
| Neuro-chirurgie | LE BEAU (J.) |
| Neurologie | LHERMITTE F. |
| Neuro-psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie | MADURO (R.) |
| Pédiatrie | POLONOVSKI (Cl.) |
| | ROYER (P.) |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| | MEYER (A.) |
| Rhumatologie | DELCARRE (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | GOUYGOU (Ch.) |
| Anesthésiologie | VOURC'H (G.) |
| Bactériologie | CHRISTOL (D.) |
| Biochimie médicale | CARTIER (P.)<br>GONNARD (P.) |
| Biologie médicale | HARTMANN (L.) |
| Hématologie | BILSKI-PASQUIER (B.) |
| Maladies infectieuses | DUPONT (V.) |
| Physique médicale | COURSAGET (J.)<br>GREMY (F.) |
| Physiologie | GIRARD (Fr.) |
| Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

| | |
|---|---|
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. |

## IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

| | |
|---|---|
| Statistique médicale et épidémiologique | SCHWARTZ (D.) |

---

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. LENA (J.) |
| Conseillers administratifs | Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),<br>LE NOIR (G.), |
| Bibliothécaires | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),<br>Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A ma Femme,

A ma Mère,

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546023_0042

A mon père M. PAPIERNIK

mort à Auchwitz

A mon père adoptif A.D. BERKHAUER

A Monsieur le Professeur J. VARANGOT

Qui me fait l'honneur
de présider cette thèse

Avec ma reconnaissance et
toute mon admiration.

A mes maîtres d'Internat

Mr le Pr WOLFROMM

Mr le Pr VARANGOT

Mr le Dr ISELIN

Mr le Dr DETRIE

Mr le Pr Ag. MUSSET

Mr le Pr ABOULKER

Mr le Pr DENOIX

Mr le Dr LACOUR

Mr le Pr HUGUIER

A mes maîtres dans les hôpitaux

Mr le Pr Ag. GRANJON

Mr le Dr LEVAME

Mr le Dr GIRAUDOUX

Mr le Dr LOFFREDO

Mr le Pr Ag STEG

Mr le Dr BERGE

Mr le Dr WETTERWALD

Mr le Dr HOURTOULE

Mr le Pr Ag CERLONNET

Mr le Dr SCALI

Mr le Pr Ag ROBERT

Mr le Dr PALMER

A Monsieur le Professeur Agrégé G. MATHE

Qui a bien voulu m'initier
aux problèmes de la biologie
des greffes.

A mes maîtres à la Faculté des Sciences de Paris

Monsieur GALIEN, Professeur d'Embryologie

Madame GANS, Monsieur le Docteur SLOVINSKI, Professeurs de génétique

Monsieur THIBAULT, directeur de recherche au Centre National de Recherche Zootecnique

Madame CHARNIEUX-COTTON, professeur à la Faculté des sciences.

Monsieur le Docteur PANIGEL, Professeur à la Faculté des Sciences, Directeur du laboratoire de placentologie à l'INSERM

## POSITION DU PROBLEME : ETUDE DE L'ANTIGENICITE DES CELLULES TROPHOBLASTIQUES; REVUE DE LA LITTERATURE.

Les tumeurs trophoblastiques placentaires chez la femme proviennent de la greffe d'un tissu étranger à la mère. En effet l'oeuf dont proviennent ces cellules reçoit son patrimoine génétique pour moitié de la mère et pour moitié du père.

Or, une opinion répandue déjà depuis force années conduit à admettre l'existence d'une réaction immunitaire contre les cellules trophoblastiques. Cette réaction immunitaire serait l'explication d'une part des régressions spontanées, d'autre part du succès de la chimiothérapie. (BARDAWIL et TOY)

L'idée d'une réaction immunitaire agissant dans la guérison est basée sur toute une série d'arguments indirects qu'il nous faut revoir, mais il n'existe que peu ou pas de preuves d'une véritable réaction de rejet d'homogreffe associée à des tumeurs trophoblastiques.

C'est à la recherche d'une telle preuve qu'ont été pratiquées des greffes de peau du mari et nous rapportons deux cas de tumeur à trophoblaste s'accompagnant d'un rejet accéléré de peau sous forme d'une greffe blanche témoignant d'une hyperimmunisation. Dans les deux cas, l'évolution a été favorable sous l'effet d'un traîtement aujourd'hui classique.

A propos des tumeurs trophoblastiques, se trouve posé le problème des propriétés immunisantes de la tumeur qui tient les devants de l'actualité carcinologique.

La particularité des tumeurs trophoblastiques placentaires de la femme est cependant grande : ce sont des tumeurs non originaires des tissus de l'hôte, des tumeurs greffées et ce caractère devrait simplifier les problèmes.

Quelle opinion peut-on avoir aujourd'hui des propriétés immunisantes des cellules trophoblastiques ? Nous devons nous y arrêter. En effet, l'explication actuelle de la tolérance qu'est l'oeuf de mammifère est justement l'absence de propriétés immunisantes du trophoblaste.

L'explication de la possibilité de la grossesse chez les mammifères, c'est qu'il existerait une barrière immunitaire.

Cette hypothèse peut être soulevée quand on sait la complète indifférence du foetus à une sensibilisation maternelle contre des antigènes dont il est porteur.

Le fait est d'autant plus remarquable que dans un certain nombre d'espèces, comme chez l'homme, l'oeuf est en contact direct avec le sang de la mère, les villosités ayant pénétré dans les vaisseaux : il est donc en contact avec des cellules immunologiquement compétantes circulantes de la mère. (LANMAN)

L'indifférence de l'oeuf de mammifère à la sensibilisation de la mère a été prouvée en cas de grossesse hétérospécifique (croisement entre deux espèces différentes) ou quand la mère a été préalablement immunisée contre les antigènes paternels par une greffe de peau préalable. Le même fait a été vérifié en cas de grossesse "forcée" chez le lapin, en sensibilisant la mère porteuse par des greffes de peau préalables de la vraie mère et du père.

Ce dernier fait est d'une importance particulière car il élimine l'hypothèse de l'origine maternelle du trophoblaste ovulaire qui avait été soulevée par certains (GORDON, 1960). Cette dernière hypothèse allait d'ailleurs contre tous les faits connus des embryologistes de l'origine des cellules trophoblastiques.

La seule hypothèse plausible est donc l'existence d'une barrière ovulaire s'interposant entre la mère et le foetus. Cette barrière aurait la propriété non seulement d'empêcher le développement d'une immunisation de la mère contre les gênes foetaux, mais aussi de mettre le foetus à l'abri d'une immunisation maternelle préalable. (SIMMONS et RUSSEL 1962).

Anatomiquement, cette barrière existe. Elle est d'origine ovulaire : c'est le trophoblaste dont il a été montré en microscopie simple et en microscopie électronique qu'il constituait une barrière continue entourant l'oeuf et protégeant celui-ci de tout contact avec les tissus ou le sang maternel. (AMOROSO). Dans

les placentas hémochoriaux (lapin-homme) cette barrière peut être extrêmement tenue mais elle est partout présente séparant le sang maternel des tissus foetaux dans les espaces intervilleux. SIMMONS et RUSSEL sur cette hypothèse ont apporté des faits nouveaux remarquables. Ils ont étudié le devenir de greffes placentaires à divers stades d'évolution de la grossesse et des greffes d'oeufs de 2 jours $\frac{1}{2}$ à 3 jours $\frac{1}{2}$.

Au septième jour de la grossesse chez la souris, l'oeuf est constitué de deux fragments qu'une dissection fine peut séparer. L'un est le disque embryonnaire, l'autre est le cône ectoplacentaire qui donnera les cellules trophoblastiques. Ils ont pratiqué des greffes de placenta et de disque embryonnaire sous la capsule rénale de femelles de la lignée maternelle.

Si le père est de la même lignée que la mère, l'oeuf est isogénique par rapport à la mère, les greffes de cône ectoplacentaire et d'embryon se développent une dizaine de jours environ, puis se nécrosent.

Si le père est de lignée différente, l'oeuf est hybride, le disque embryonnaire est éliminé en 5 à 6 jours avec présence d'une réaction cellulaire du type rejet d'homogreffe, par contre la greffe de trophoblaste implantée sous la capsule rénale du côté opposé se comporte comme si elle était isogénique et ne provoque pas l'apparition d'une réaction de rejet d'homogreffe.

La différence de comportement des greffes est encore plus nette quand la mère a été auparavant sensibilisée par une greffe de peau de la lignée paternelle.

Les mêmes auteurs après KIRBY ont montré que les implants d'oeufs hybrides très jeunes sous la capsule rénale ou sous l'albuginée du testicule se développaient et formaient une tumeur de cellules trophoblastiques. La survie de ces tumeurs (2 semaines) est exactement la même quand l'oeuf est allogénique. KIRBY a même montré qu'un quart des blastocytes de souris implantés sous la capsule rénale de rats se développent et forment une tumeur trophoblastique destructrice et envahissante de la même manière que sur le rein d'une souris.

Expérimentalement, cependant, quand on ne considère pas le tissu trophoblastique mais l'ensemble des tissus placentaires, celui-ci possède des propriétés antigéniques.

SCHLESINGER a montré par des méthodes sérologiques l'existence d'une antigénicité dans le placenta. Un placenta hybride contient des antigènes du père et de la mère.

Pour ce qui est des antigènes de transplantation, HASKOVA en 1962 et 1963 semble montrer que le placenta d'un embryon hybride FI ne contient pratiquement pas d'antigènes de greffe venant de la lignée paternelle.

Par contre, SIMMONS et RUSSEL et UHR et ANDERSON provoquent l'apparition d'une sensibilisation contre la lignée paternelle par greffe de placenta hybride FI chez la lignée maternelle.

De plus, le rejet rapide d'une greffe placentaire hybride chez la lignée maternelle, après immunisation de celle-ci par des greffes de peau de la lignée paternelle est de plus grand intérêt. Ce fait établit la présence dans le placenta ou du moins dans un de ses composants de cellules porteuses des antigènes tissulaires de la lignée paternelle et détruites par l'immunité tissulaire acquise de la lignée maternelle.

Ainsi, une greffe de placenta se comporte tout à fait différemment d'une grossesse. Dans cette dernière, seules les cellules trophoblastiques sont en contact avec la mère, alors que dans les greffes placentaires, c'est l'ensemble des tissus placentaires, trophoblaste et tissu conjonctif avec les vaisseaux de la circulation foetale qui sont en contact avec l'hôte.

Cette étude expérimentale encore grossière conduit à isoler deux types cellulaires dans le placenta : les cellules trophoblastiques non antigéniques et les autres cellules antigéniques comme le sont les autres tissus du foetus.

Ainsi les données expérimentales recueillies actuellement apportent des faits troublants. L'absence d'antigénicité des cellules trophoblastiques est l'hypothèse la plus intéressante, mais aussi la plus extraordinaire. Les cellules trophoblastiques seraient donc uniques en leur genre car il n'est pas connu d'autres cellules ayant cette propriété de se greffer sur un hôte de constitution génétique différente et d'être insensibles à une immunisation de greffe préétablie. BILLINGHAM et SILVERS montrent que la muqueuse de la poche jugale de hamster ne provoque pas de réaction immunitaire en greffe homologue, mais par contre le tissu est détruit par une immunisation préalable. C'est pourtant l'hypothèse la plus plausible qui est retenue pour expliquer la tolérance de la grossesse et l'absence de phénomènes de rejet immunitaire pendant celle-ci.

Par contre, quand on considère l'ensemble des cellules constituant le placenta, quand on utilise des broyats de cellules placentaires, les études expé-

rimentales montrent l'existence d'une certaine antigénicité et cette opposition :

-cellules trophoblastiques : pas de propriétés immunisantes

-ensemble de cellules placentaires : présence des propriétés immunisantes

est à retenir.

Quand on essaie d'étudier le problème des propriétés immunisantes des cellules placentaires en clinique, un certain nombre d'arguments sont retenus pour affirmer la présence d'une certaine antigénicité et partant la possibilité d'une réponse de l'hôte sous forme d'une immunisation de défense.

Ces arguments sont tirés, d'une part de la pathologie de la grossesse, d'autre part de l'étude des tumeurs à trophoblastes.

Existe-t-il des manifestations d'immunisation tissulaire pendant la grossesse : la réponse est que l'on suspecte de telles manifestations dans deux ordres de maladie.

En premier lieu la toxémie gravidique et en second dans un certain nombre de maladies de la grossesse par hyperimmunisation comme les collagénoses.

Les arguments en faveur de l'existence d'une défense immunitaire de la femme dans les tumeurs de trophoblastes sont tirés :

-d'une part de l'existence de régressions spontanées des tumeurs à trophoblaste (EVERSON)

-d'autre part de la remarquable action de la chimiothérapie sur les tumeurs trophoblastiques (HERTZ 1964) (MANAHEM 1964)

-enfin de la différence de comportement des chorioépithéliomes de la femme qui sont des tumeurs greffées et les chorioépithéliomes de l'homme qui sont des tumeurs propres de l'hôte.

La régression spontanée des chorioépithéliomes est un phénomène connu, abondamment publié, mais dont la réalité a été fort difficile à établir ; les publications les plus importantes de ces dernières années qui sont consacrées à la régression spontanée de tous les cancers ou seulement au problème des chorio-épithéliomes sont celles de :

EVERSON en 1964

PARK et LEES avec une revue complète de la bibliographie

FAUVET 1960 et 1964

La certitude de la régression spontanée aussi bien pour le chorio-épithéliome que pour les régressions spontanées des autres cancers est toujours difficile à établir. EVERSON, par exemple, a revu lui-même plus de mille cas publiés de régression spontanée de cancers, et ne retient que cent trente cas dont l'évidence ne peut être discutée d'aucune manière. Le chorio-épithéliome n'est d'ailleurs pas le plus fréquent : la liste qu'il donne est la suivante :

| | |
|---|---|
| Neuroblastomes | 28 |
| Hypernephromes | 21 |
| Choriocarcinomes | 13 |
| Melanomes | 12 |

pour les types les plus souvent rencontrés.

Les critères ont été les plus stricts et pour les chorio-épithéliomes, il a exigé Histologie de la pièce d'hysterectomie bien entendu
Autre localisation, habituellement des métastases pulmonaires ou dans un cas sur les treize des métastases vaginales.
Surveillance permanente du taux d'excrétion des gonadotrophines.

Sur ces critères stricts, les auteurs admettent l'existence de vraies régressions spontanées. De nouvelles publications de cas semblables sont assez fréquentes, et nous citerons le cas récent (1964) de SORS et coll. .

Quand les auteurs essaient d'expliquer les régressions spontanées, c'est toujours la même explication qui est avancée : ces tumeurs greffées seraient soumises à une défense immunitaire de l'hôte et cette défense de l'hôte serait le mécanisme de la guérison.

Pour les tumeurs à trophoblaste qui ne sont pas des chorio-épithéliomes, la notion de régression spontanée a été également établie et la revue générale déjà un peu ancienne de BARDAWIL HERTIG et VELARDO 1957 avaient fait le point de la question sans qu'il soit besoin d'y porter retouche.

Le second argument clinique en faveur de l'existence d'une réaction immunitaire contre les tumeurs à trophoblaste est tiré des résultats remarquables de la chimiothérapie. En effet, les résultats sont très différents de ce que l'on peut espérer dans d'autres tumeurs malignes de la femme et la revue générale de MASTERSON et NELSON 1965 montre bien la place toute particulière du chorio-épithéliome parmi les tumeurs gynécologiques, entre autres.

Depuis les premiers résultats de LI et HERTZ en 1956 jusqu'aux publications les plus récentes, la valeur de ce traîtement s'est affirmée. (HERTZ 1964 - RAVINA et RAVINA . ) Pour citer une parmi les nombreuses publications, parce qu'elle présente une étude comparative des résultats avant et après chimiothérapie, nous prendrons celle de MANAHEM 1964, aux Philippines. Les résultats favorables -rémission permanente- passent de 27,5% à 64,7% de survie suivant les mêmes critères, et pour les chorio-épithéliomes avec métastases pulmonaires de 10% à 50% de survie globale.

L'évolution des idées a conduit à prescrire un traîtement prophylactique des chorio-épithéliomes dans les cas de chorioadenoma destruens et de môle hydatiforme.

L'idée nouvelle a été de traîter toutes ces tumeurs à trophoblaste par les propriétés antifoliques du méthotréxate. Si on reprend l'historique de l'usage de la chimiothérapie, les antifoliques ont d'abord été utilisés pour les propriétés antioestrogéniques (HERTZ 1948) puis pour pratiquer des avortements thérapeutiques (LI 1960) les antifoliques sont efficaces sur la prolifération trophoblastique quelle que soit sa forme histologique. D'autre part, les chorioadenona destruens se compliquent dans un nombre non négligeable de cas de métastases pulmonaires et un nombre important de ces cas sont mortels. De même, et c'est une notion bien classique, les moles hydatiformes ne sont pas exemptes de complications graves dont certaines mortelles. (BARDAWIL HERTIG et VELARDO).

Aussi un certain nombre d'équipes et par exemple HERTZ, ont été conduites à considérer toutes les tumeurs à trophoblastes sous le même point de vûe et en retenant pour poser l'indication thérapeutique de la chimiothérapie la courbe d'évolution des gonadotrophines chorioniques.

L'hypothèse retenue nous intéresse au plus haut point. C'est qu'il s'agirait d'un problème typique de relation hôte-donneur, la gravité de la maladie étant d'autant moindre que l'hôte se défend mieux.

A propos de ce problème de relation hôte-donneur, MANAHEM rappelle que l'état nutritionnel est pour beaucoup dans la fréquence et même la gravité des tumeurs à trophoblaste. Aux Philippines, en clientèle hospitalière, les auteurs observent une mole hydatiforme pour 200 grossesses, en clientèle privée, une mole pour 2 000 grossesses. Pendant la guerre et l'occupation japonaise, ils observaient en clientèle hospitalière, une mole pour 126 grossesses.

En clinique de nombreux auteurs traîtent maintenant des chorio-épithéliomes même métastatiques par la chimiothérapie isolée, soit parce que les patientes ont refusé l'hystérectomie, soit parce qu'ils ont pris le risque de respecter l'utérus. Il apparaît que les résultats sont bons si la tumeur initiale est de petite taille, si l'évolution est de moins de quatre mois (MANAHEM). Les résultats sont favorables même en présence de métastases.

L'hystérectomie n'est pratiquée que si les gonadotrophines ne reviennent pas à la normale.

Sans vouloir discuter ici cette thérapeutique risquée, nous retiendrons l'hypothèse avancée par la plupart des auteurs : ce serait l'existence d'une réaction immunitaire qui permettrait la guérison pour peu que le plus gros de la tumeur soit détruit, c'est la même explication qui était avancée pour expliquer la guérison des métastases pulmonaires après hystérectomie simple (SORS) c'est l'idée qui était avancée pour expliquer les cas connus de régression spontanée.

En suivant cette idée, les auteurs ont traîté les moles hydatiformes et les chorioadenona destruens par la chimiothérapie pensant que dans ces formes à la limite de la malignité, les résultats pourraient être parfaits et faire disparaître le risque de chorio-épithéliomes.

C'est ce qui a été pratiqué, et l'expérience acquise justifie probablement une semblable thérapeutique, à condition de bien connaître les risques toxiques graves des différentes chimiothérapies, et en les utilisant jusqu'au retour à la normale des gonadotrophines.

Enfin, quand on compare les chorio-épithéliones de l'homme et de la femme , les acquisitions récentes sont les suivantes.

La première est que ces deux tumeurs, quand on les transporte dans la poche jugale du hamster se comportent de la même manière et réagissent d'une façon comparable au méthotrexate. (PIERCE L962).

Cette étude expérimentale est du plus grand intérêt. Elle montre que la nature propre des chorio-épithéliones de la femme et des chorio-épithéliones de l'homme est la même et que placés tous les deux en situation de tumeurs étrangères greffées chez le hamster, leur sensibilité à la chimiothérapie est la même.

Par contre, en clinique, le comportement de ces deux tumeurs est très différent mais il faut bien garder présent à l'esprit que leur origine est très différente.

Chez l'homme, il est généralement admis que les chorio-épithéliomes proviennent d'une inclusion trophoblastique qui s'est produite pendant la vie embryonnaire. Dans ces tumeurs les cellules trophoblastiques sont originaires du même oeuf qui a donné le reste de l'organisme. Leur patrimoine antigénique est donc le même que le patrimoine antigénique de l'hôte de la tumeur.

L'évolution des chorio-épithéliomes de l'homme est habituellement rapide, souvent d'un seul tenant, rapidement mortelle. On ne connaît pas de cas de régression spontanée et celui qui avait été cité par PRYM n'est pas vraiment une régression spontanée de la maladie puisque si la tumeur initiale a semblé disparaître, le patient n'en est pas moins mort.

Ainsi cet argument semble de grande valeur, quand la tumeur est allogénique comme chez la femme ou comme les tumeurs de l'homme greffées chez le hamster, les chorio-épithéliomes présentent des régressions spontanées et sont sensibles à la chimiothérapie.

Cette discussion apporte un argument important en faveur de l'existence chez la femme porteuse d'une tumeur à trophoblaste, d'un processus de défense immunitaire dirigée contre les antigènes qui lui sont étrangers et qui viennent du mari.

*

* *

## RECHERCHE D'UN TEST CLINIQUE METTANT EN EVIDENCE L'EXISTENCE D'UNE DEFENSE IMMUNITAIRE

---

Le but de cette recherche est de mettre en évidence la présence chez la femme d'une immunité tissulaire dirigée contre des antigènes cellulaires portés par des cellules venant du mari.

Il est toujours très difficile de mettre en évidence une immunité tissulaire. La seule technique de valeur est la pratique d'une greffe d'un fragment de peau du mari. Cette greffe porte les antigènes cellulaires du mari, les mêmes qui sont présents en partie dans les cellules trophoblastiques.

Les recherches d'anticorps sériques dans les problèmes d'immunité tissulaires sont toujours décevantes, mais nous retenons ce qui a été fait en la matière.

Technique de cette étude : il est pratiqué une greffe de peau du mari et une greffe de peau d'un donneur indifférent. Si les antigènes tissulaires portés par les cellules trophoblastiques ont provoqué chez la femme soit un état de tolérance, soit un état de sensibilisation, cet état pourra être mis en évidence par la durée de survie de la greffe de peau. Qui plus est, la greffe porteuse des mêmes antigènes que la tumeur greffée qu'est le trophoblaste est la seule technique permettant de mesurer la réponse de l'hôte.

Cette technique de la greffe de peau utilisée pour mesurer une réponse immunitaire dans les problèmes d'immunité tissulaire a été largement utilisée dans les protocoles d'exploration expérimentale.

Chez l'homme, la greffe de peau d'un donneur étranger, quand elle prend et est vascularisée, tient huit à neuf jours en moyenne, puis se nécrose. Le méca-

nisme de rejet est immunologique : c'est le rejet d'homogreffe. La greffe provoque chez le sujet normal l'apparition d'une immunité tissulaire qui est prouvée par une réponse modifiée à une seconde greffe de peau ou d'un autre organe du sujet donneur (MATHE 1962).

La seconde greffe de peau est rejetée plus rapidement, ce rejet rapide est appelé par les anglo-saxons "second-set phenomenon".

Ce rejet d'une greffe de peau de seconde intention provenant du même donneur est parfois rejetée selon le mode d'une

"greffe blanche".

Il a été montré que ce type de rejet, où la greffe n'est pas vascularisée mais est soumise immédiatement aux mécanismes du rejet d'homogreffe correspondait à une immunité tissulaire déjà établie. Un tel rejet implique donc que l'hôte soumis à la greffe a été préalablement mis en contact avec les antigènes portés par la greffe et le rejet rapide sous forme de greffe blanche est la manifestation du souvenir immunitaire qui s'est établi. (MEDAWAR 1959)

Quand la greffe de peau survit plus longtemps que la durée de survie moyenne, il est bien établi que cette survie prolongée témoigne d'une "tolérance" aux antigènes tissulaires portés par la greffe.

Ce test est considéré comme ayant une grande valeur et est utilisé quotidiennement dans les laboratoires qui se préoccupent des problèmes de biologie des greffes. La greffe de peau est un test de la "distance génétique" de deux sujets considérés. (BREZIN 1965).

Chez l'homme, si l'on sait depuis longtemps que deux jumeaux homozygotes tolèrent indéfiniment la peau l'un de l'autre, la greffe de peau a également été utilisée pour mesurer la distance génétique et notamment dans le choix du meilleur donneur dans les techniques de greffe de cellules hématopoïétiques (MATHE).

Au cours de la grossesse, au cours de toute grossesse, la survie de la greffe de peau est modifiée. La survie d'une greffe de peau d'un donneur étranger est prolongée ; de plus, un autre phénomène a été mis en évidence plus récemment : la survie de la peau du mari peut être prolongée encore plus que celle d'un donneur étranger, nous allons considérer successivement chacun de ces faits.

Au cours de toute grossesse, en effet, toute greffe de peau d'un donneur indépendant est tolérée chez la femme plus longtemps qu'en dehors de la gestation. La durée de survie est de vingt-cinq jours en moyenne. (ANDRESSEN 1962) (BARDAWIL 1962).

Ce fait expérimental a été vérifié chez la femme enceinte, mais il avait été établi chez beaucoup d'animaux de laboratoire et très bien chez la lapine gravide. Il est cependant des espèces où la durée de survie est à peine plus longue pendant qu'en dehors de celle-ci. (HESLOP 1964).

L'explication donnée c'est la modification de la capacité de réponse immunologique de la mère par la très importante production d'hormones cortico-surrénalinnes dont le cortisol. On sait que ces hormones diminuent la capacité de sensibilisation à une homogreffe ainsi qu'à d'autres antigènes en immunité classique .(MEDAWAR 1956).

Cependant, il a été établi que ni la grossesse, ni le traîtement par des corticoides ne modifient une sensibilisation d'homogreffe établie en dehors de la grossesse. De plus, la grossesse ne modifie pas l'apparition d'une sensibilisation à une greffe de peau pratiquée pendant la grossesse. Cette sensibilisation peut être mise en évidence longtemps après et même pendant une grossesse ultérieure. (BREYERE et BARRET 1960, 1960, 1962). (PORTER 1964). (PREHN 1960).

Quant au second fait, la survie prolongée de la greffe de peau du mari, il n'a pas été recherché chez la femme, mais sa réalité a été bien établie pendant et après la grossesse chez la souris. La peau du mâle présente une survie d'autant plus longue que la femelle a porté plus de grossesses de ce mâle. Ce phénomène a été appelé "tolérance induite par la parité", et chez la souris, après six à huit portées, il est même un certain pourcentage de greffes de peau du mâle qui sont tolérées indéfiniment. Cette tolérance induite par la parité apparaît chez la souris dès la première grossesse, mais elle est alors très faible. Dès la seconde grossesse, le phénomène apparaît nettement et il arrive à un maximum pour la troisième grossesse et se stabilise ensuite jusqu'à la sixième ou la huitième portée. Ce n'est que dans de rares cas qu'apparaît une tolérance complète à la peau du mâle.

Cette tolérance est un phénomène très remarquable.

En effet, on ne connaissait jusque très recemment aucun fait comparable d'apparition d'une tolérance immunitaire acquise chez un adulte dont les capacités immunologiques ont acquis la maturité.On ne savait provoquer l'apparition d'une tolérance acquise que chez de jeunes animaux, immunologiquement immatures, immédiatement après la naissance ou même dans d'autres espèces, on ne savait provoquer une telle tolérance que pendant la vie embryonnaire. (MICHIE et HOWARD 1962). (HOWARD et MICHIE 1962).

Ce n'est que très récemment qu'une tolérance immunitaire acquise a pu être provoquée chez l'animal adulte en dehors de la gestation. Les techniques expérimentales utilisées comportent l'injection d'antigènes en plus petites quantités que celles qui provoquent l'apparition d'une immunité, avec des injections répétées et un mode d'administration différent, c'est à dire par voie intraveineuse. (MATHE 1962).

Au total au cours de toute grossesse, du moins chez les animaux habituels de laboratoire, il apparaît une certaine prolongation de la survie d'une greffe de peau, par l'association de deux phénomènes, l'un non spécifique tenant à l'équilibre hormonal de la grossesse, l'autre spécifique, et qui ne peut être révélé que pour les greffes de peau du partenaire du couple.

Chez la femme, au cours de la grossesse normale, ce phénomène n'a pas été recherché, et cela se comprend car les problèmes immunologiques de la grossesse étant mal connus, les auteurs craignaient une immunisation dangereuse pour la grossesse en cours et pour la suivante.

Cependant, des greffes de peau ont été pratiquées au cours de grossesses anormales, d'une part chez des femmes ayant eu des avortements spontanés répétés, d'autre part au cours de chorio-épithéliomes.

Chez des femmes ayant eu des avortements spontanés à répétition, les auteurs ont pratiqué au cours de la dernière grossesse en cours, une greffe de peau du mari et une greffe de peau d'un donneur étranger pour pouvoir faire la comparaison. Vingt et un couples ont été soumis à l'étude. Ils ont constaté que la durée de survie globale moyenne était plus longue chez ces femmes enceintes que chez des témoins normaux, mais nous avons déjà examiné ce problème. Par contre, ce qu'ils ont constaté de nouveau et de très interessant, c'est seize fois sur vingt et un la peau du mari était éliminée sous la forme d'une"greffe

blanche" témoignant de l'existence d'une réaction immunitaire du type d'hypersensibilisation apportant par là une explication aux avortements à répétition. Il faut noter en passant que leur geste d'exploration n'a pas été aussi nuisible qu'on pourrait s'y attendre maintenant que ce phénomène est mieux connu, car un grand nombre de grossesses ont été conduites à terme avec succès.

Ainsi ces auteurs apportent la preuve qu'au cours de grossesses anormales il pouvait apparaître une réaction de défense immunitaire avec hypersensibilisation de la femme contre les antigènes tissulaires du mari présents d'une part sur la peau greffée, d'autre part sur les cellules ovulaires au cours des grossesses successives.

Au cours des chorio-épithéliomes placentaires, l'étude de la réaction immunitaire par la technique de la greffe de peau a été pratiquée par deux équipes avec au total seulement six cas étudiés, deux dans la publication de ROBINSON, quatre dans la publication de MATHE et coll. . Dans cinq de ces cas, la greffe de peau du mari a une survie nettement plus longue que la norme :

32j 36j 15j (MATHE)
2 mois et 3 mois (ROBINSON)

Quand la durée de survie de la greffe a été comparée à la durée de survie de la greffe de peau d'un donneur étranger, la peau du mari est tolérée plus longtemps. Cette prolongation de la durée de survie de la peau du mari témoigne donc d'un "défaut" de la défense immunitaire de la femme contre les antigènes portés par sa tumeur, ce défaut pouvant être expliqué par plusieurs mécanismes.

Ainsi dans cinq cas sur les six cas de greffe de peau du mari au cours des chorio-épithéliomes, on retrouve le même fait : une prolongation importante de la durée de survie du greffon de peau.

Il serait de la plus grande importance de savoir interpréter correctement ce défaut de réaction immunologique de la femme à un tissu étranger porteur des antigènes du mari et de la tumeur greffée. Trois hypothèses sont à étudier.

La première est la prolongation de survie liée à l'équilibre hormonal de la grossesse, nous avons examiné ce fait.

La deuxième est l'existence éventuelle d'une tolérance spécifique aux

antigènes tissulaires du mari provoquée par la grossesse, nous avons signalé qu'un tel mécanisme avait été bien décrit et bien démontré chez la souris.

La troisième hypothèse serait l'existence d'un phénomène dit de "facilitation" qui a été décrit dernièrement en biologie des greffes et dont une revue générale assez récente donne tous les éléments (VOISIN 1963).

On désigne ainsi sous le nom de facilitation immunologique un phénomène qui permet l'amélioration de la prise et de la survie d'une homogreffe tumorale ou cutanée de fait de l'existence chez le receveur d'un immunserum spécifique.

Cette amélioration peut aller d'une simple augmentation du temps de survie du greffon à une prise permanente de la tumeur entraînant la mort de l'hôte.

Ce phénomène paradoxal entraîne la protection d'une homogreffe au lieu de sa destruction accélérée.

De ce fait, il faut, pour interpréter la prolongation de la durée de survie de la peau du mari, pratiquer la recherche simultanée de l'existence d'un immunserum spécifique dirigé contre des antigènes du mari. C'est ce qui a été fait dans les cas étudiés.

Si tels sont les problèmes d'interprétation posés par la prolongation de durée de survie des greffons de peau, l'interprétation semble plus simple dans les deux cas connus d'élimination normale ou accélérée du greffon de peau du mari.

Quand la femme a été immunisée contre des antigènes tissulaires venant du mari, la greffe de peau du mari est éliminée rapidement sous forme d'une greffe blanche. Dans l'interprétation des résultats, une seule donnée modifie la réponse habituelle, c'est l'état hormonal particulier lié à la présence de cellules placentaires dans l'organisme à l'origine d'une prolongation non spécifique de la survie du greffon.

Dans la même étude de MATHE, déjà citée, une malade sur les quatre qui ont subi une greffe de peau n'a pas réagi comme les autres. Dans ce dernier cas, la greffe de peau a été éliminée plus vite : en neuf jours. Par contre, la peau d'un donneur indifférent a survécu quatorze jours. Notons que l'évolution a été favorable.

Un autre exemple d'élimination rapide d'une greffe de peau du conjoint a été décrit par DONIACH et coll. ; mais il faut noter que les circonstances étaient tout à fait différentes puisque la greffe de peau n'a été pratiquée qu'après un essai d'immunisation active de la patiente par l'injection à plusieurs reprises de leucocytes du mari et greffe d'un fragment de peau. Plus tard, la patiente est traîtée par du radium pour une récidive vaginale et par de la radiothérapie conventionnelle pour une métastase pulmonaire.

C'est à ce stade de l'évolution qu'est pratiquée une seconde greffe de peau du mari, elle est éliminée en douze jours alors que la greffe de peau d'un donneur indifférent est éliminée en vingt-trois jours.

Les auteurs apportent l'argument de l'élimination plus rapide de la greffe de peau du mari comme une preuve de l'existence d'une réaction de défense immunitaire. Ils n'affirment pas que leur malade a été guérie par cette seule défense immunitaire, mais ils pensent que cette défense a été pour quelque chose dans la guérison.

*

* *

## DESCRIPTION DES CAS CLINIQUES

Il s'agit de l'histoire clinique de deux jeunes femmes ayant présenté des tumeurs trophoblastiques.

Observation n°1

Madame C..., 27 ans, deuxième geste primipare expulse le 19 octobre 1964, à 2 mois ½ de grossesse, dernières règles normales le 24 juillet 1964, une môle hydatiforme typique confirmée par l'examen histologique. Il est pratiqué un curetage et une transfusion de trois flacons de sang isogroupe est nécessaire.

Le dosage de prolans du 27 octobre 1964 est positif à 100.000 unités internationales, négatif à 200.000 u.i.

Le 20 novembre 1964, elle est réhospitalisée pour des mettrorragies persistantes, avec un utérus augmenté de volume et on note l'apparition d'une masse du cul-de-sac droit, sous péritonéale, confirmée par une coelioscopie. Elle ne subit aucun traîtement chimiothérapique . Une intervention est faite le 21 janvier 1965, et elle comporte une hysterectomie totale avec annexectomie bilatérale. La masse paravaginale droite près de la terminaison urétérale est biopsiée mais non extirpée.

L'examen histologique montre que l'utérus ne comporte pas de vésicule molaire ni de chorio-épithélione, par contre la masse latéro-utérine droite est faite de tissu chorio-épithélial.

Les prolans du 10 février 1965 montrent une chute des gonadotrophines, le test est positif à 1000 unités internationales, négatif à 10.000 unités.

Au cours de cette évolution, les radios pulmonaires sont restées normales, sans métastases.

Dans les suites opératoires, la patiente subit trois cures successives de methotrexate, vingt cinq milligrammes par jour pendant cinq jours.

Le taux des gonadotrophines reste normal et elle est revue le 18 mars 1966 elle est en parfaite santé et la masse latéro-utérine droite a disparu.

La greffe de peau du mari et la greffe d'un donneur indifférent ont été pratiquées le 18 janvier 1965, soit trois jours avant l'intervention chirurgicale.

La peau du mari subit un début de nécrose le 25 janvier, soit sept jours après, elle est totalement nécrosée au 9º jour avec une intense réaction inflammatoire. La peau du donneur étranger est tolérée jusqu'au 18º jour.

La recherche d'un immunserum chez Madame C... contre les leucocytes et les thrombocytes de son mari est négative le 18 janvier 1965. (groupe A+).

Observation nº 2

Madame P..., 30 ans, deuxième geste primipare est adressée de province le 26-3-65 pour avis parce qu'elle a présenté le 2 octobre 1964 un avortement molaire évacué par curetage. Elle a subi une cure de methotrexate dont il a été impossible de préciser la dose, une hysterectomie subtotale avec évidement du col le 28 décembre 1964 ; ce qui motive la consultation, c'est la montée brutale du taux des prolans : réaction positive à 20.000 unités ratte dans le sang, négative à 30.000.

A l'examen clinique et radiologique, il n'est dépisté aucune métastase. La preuve histologique manque, car l'utérus n'a pas été soumis à l'examen anatomo-pathologique.

Il est pratiqué un traîtement par le methotrexate, une cure de cinq jours, 6 comprimés par jour du 7 au 11 avril 1965, une cure de cinq jours, 8 comprimés par jour du 11 au 15 mai 1965. Elle subit une troisième cure de cinq jours, 10 comprimés par jour du 25 au 31 juin 1965.

Le dosage des prolans chute après la première cure et revient à la normale après la deuxième cure.

La greffe de peau du mari et la greffe de peau d'un donneur indifférent ont été pratiquées le 20 mai 1965, soit après deux cures de chimiothérapie.

La peau du mari est éliminée totalement le 31 mai 1965, soit 11 jours après, sous l'aspect d'une greffe blanche avec petite réaction autour de la greffe.

La greffe de peau du sujet témoin est éliminées le 10 juin; soit 21 jours après, sous l'aspect habituel de la nécrose totale.

Depuis sa dernière hospitalisation en juin 1965, la patiente est suivie régulièrement, elle se porte bien, aucune métastase n'est apparue, les prolans sont normaux : réaction négative à 500 unités ratte. Elle est revue le 8 février en parfait état.

L'examen immunohématologique à la recherche d'un antiserum homologue contre les cellules du mari est négatif. Pratiqué le 20-V-65, il ne révèle pas de leucoagglutinines, ni de thromboagglutinines contre les leucocytes ni les thrombocytes du mari, ni contre les cellules d'aucun des sujets témoins. (groupe sanguin O+).

Au total, la première observation est celle d'une tumeur à trophoblaste avec une métastase vaginale sans métastase pulmonaire. Le problème du diagnostic histologique n'est pas absolument résolu en faveur d'un chorio-épithéliome. On peut le classer cependant avec certitude comme étant un chorioadenona desttruens si l'on tient compte des critères les plus stricts, ne se basant pas seulement sur l'aspect de la lame, mais aussi sur l'envahissement.

La deuxième observation est une môle hydatiforme compliquée d'une remontée du taux des prolans malgré une hystérectomie pratiquée trois mois auparavant.

Ces deux observations ont en commun, d'abord de ne pas être des chorio-épithéliomes métastatiques ou non, ensuite de démontrer l'existence d'une défense immunitaire de la femme par l'élimination précoce classique dans un cas, par l'élimination précoce sous forme de greffe blanche dans l'autre cas.

Enfin, elles ont un troisième caractère commun, c'est l'absence d'immunserum homologue contre les leucocytes et les thtombocytes du mari.

*

* *

## DISCUSSION

Nous apportons deux observations de réaction immunitaire tissulaire contre les antigènes portés par la peau du mari chez deux femmes ayant présenté des tumeurs à trophoblaste, l'une un chorioademona destruens, l'autre une môle hydatiforme compliquée.

Rappelons qu'un tel état d'immunité tissulaire contre la peau du mari n'avait été trouvé que dans seize cas sur vingt et une femmes ayant présenté des avortements à répétition, et dans un cas de chorio-épithéliome, après l'injection de leucocytes du mari et greffe préalable d'un fragment de peau du mari.

Il est incontestable que le rejet précoce de la greffe de peau témoigne de la présence d'une immunité tissulaire. Le problème qui se pose et que nous ne pouvons pas résoudre faute d'un nombre suffisant de cas est le suivant :

Quel est le rôle de cette défense immunitaire démontrée ?

Il faudrait pratiquer des greffes de peau du mari à d'autres cas de tumeurs à trophoblaste qui ne sont pas des chorio-épithéliomes pour savoir si ces tumeurs comportent habituellement une réaction de défense immunitaire.

Dans le cas n°1, c'est l'absence de gravité clinique et l'absence de métastase qui a fait écarter le diagnostic de chorio-épithéliome évoqué sur l'histologie. Peut-on penser que c'est justement l'existence d'une défense immunitaire qui soit responsable de cette limitation de la lésion ?

Dans aucun des deux cas il n'a été trouvé d'immunserum actif contre les leucocytes et thrombocytes du mari, et, de ce fait, il n'y a pas eu comme élément aggravant la possibilité d'une facilitation immunitaire.

Après cette présentation du problème immunitaire, posé par les chorio-épithéliomes et démonstration de deux cas de défense immunitaire naturelle, il est possible de discuter des tentatives thérapeutiques des chorio-épithéliomes par immunisation active.

On appelle ainsi une méthode qui consiste à provoquer chez la femme l'apparition d'une immunisation tissulaire en lui injectant des cellules portant les mêmes antigènes que la tumeur.

Cinq cas ont été publiés de tentatives semblables par injection de leucocytes du mari

- 1 cas de CINADER
- 1 cas de HACKETT et BEECH
- 2 cas de JACOUBKOWA
- 1 cas de MATHE

Sur ces cinq cas, trois n'ont montré aucune amélioration clinique, et l'évolution a été mortelle ; dans les deux cas favorables, le résultat est difficile à apprécier car l'hystérectomie a été faite, et de la chimiothérapie par de l'Endoxan pour le cas favorable de JACOUBKOWA.

Nous avons vu qu'il était vain d'essayer de provoquer l'apparition d'une immunisation contre les cellules trophoblastiques isolées puisque il semble bien que celles-ci n'expriment pas leurs antigènes tissulaires et ne sont pas sensibles à une immunité parfaitement établie. Rappelons que c'est là l'hypothèse actuellement admise pour expliquer la tolérance de la grossesse normale.

Pour les autres cellules placentaires qui s'observent dans les tumeurs du trophoblaste, il est possible de mettre en évidence une réaction immunitaire naturelle. Les tentatives thérapeutiques d'immunisation n'ont encore pas été démonstratives.

Nous avons vu que l'hypothèse actuelle pour expliquer la tolérance immunitaire de la grossesse était l'absence de propriétés immunisantes des cellules trophoblastiques bordantes directement en contact avec les tissus maternels. Si cette hypothèse est véritable, il ne semble pas possible d'espérer l'apparition d'une immunisation tissulaire maternelle dirigée contre les cellules trophoblastiques. De plus, les résultats expérimentaux actuellement connus laissent

penser que les cellules sont insensibles à une immunisation maternelle bien établie contre les antigènes du mari.

Pour ce qui est des autres cellules placentaires présentes dans les tumeurs placentaires trophoblastiques, si une immunisation dirigée contre elle semble possible, les tentatives thérapeutiques de cet ordre n'ont pas encore été démonstratives.

*

* *

## CONCLUSIONS

Les tumeurs du tissu trophoblastique chez la femme, par leur nature de tumeur de tissu étranger greffé dans l'organisme constituent un modèle clinique exceptionnel.

Alors que pour toutes les autres tumeurs, les recherches actuelles tentent de découvrir une antigènicité propre aux cellules tumorales, on sait que les tumeurs trophoblastiques possèdent des antigènes différents : ceux qui viennent du mari. Leur étude est donc privilégiée pour tenter de mettre en évidence une défense immunitaire.

Dans cette perspective, nous rapportons deux cas de tumeurs trophoblastiques ayant provoqué une immunisation de l'hôte prouvée par un rejet précoce d'une greffe de peau du mari porteuse des mêmes antigènes tissulaires que la tumeur greffée.

Pour interpreter correctement cette réaction immunitaire, nous avons revu l'acquis des connaissances actuelles en immunologie de la grossesse. Pour expliquer la tolérance étonnante de cette greffe de tissu étranger que représente chaque grossesse, l'hypothèse actuelle est qu'il existerait entre la mère et l'embryon une barrière antigénique constituée par les cellules trophoblastiques. Ces cellules seraient incapables de provoquer l'apparition d'une immunisation et de plus, seraient insensibles à une immunité acquise.

Par contre, le passage de cellules placentaires ou embryonnaires du foetus vers la mère serait responsable d'une modification des réactions de la mère en provoquant une tolérance immunitaire acquise. Enfin, dans les cas où est mis en

évidence un immun-serum spécifique dirigé contre les cellules du mari, leucocytes ou thrombocytes, on doit évoquer le mécanisme de la facilitation immunitaire.

Des tentatives d'immunisation active de la femme contre sa tumeur ont été faites, nous les rapportons.

Dans ce secteur ancien mais en pleine évolution, de la défense immunitaire contre les cancers, les tumeurs à trophoblaste offrent un exemple particulier du plus grand intérêt.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur VARAMIOT

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROJET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

# BIBLIOGRAPHIE


I - AMOROSO (E.C.)
Histology of the placenta
Brit. M. Bull. 1961 17 81

2 - ANDRESSEN (R.H.), MONROE (C.W.)
Experimental study of the behaviour of adult skin homograft during pregnancy.
Am. f. obst. and gynec.(1962) 84 : 1096

3 - BARDAWIL (W.A.) , HERTIG (A.T.), VELARDO (J.T.)
Regression of trophoblast. I. hydatiforme mole ; a case of anusal features, possibly metastasis and regression ; review of literature.
Obst. and gynec. (1957) 10 : 614.

4 - BARDAWIL (W.A.), TOY (B.L.)
Natural history of choriocarcinoma : problems of immunity and spontaneous regression.
Ann. New York Acad. Sc. 1959,80 197.

5 - BARDAWIL (W.A.), MITCHELL (G.W.) , MAC KEOGH (R.P.), MARCHANT (D.J.)
Behaviour of skin homografts in human pregnancy.
Am. J. Obst. and gynec. 1962 84 1283,

6 - BILLINGHAM (R.E.), SILVERS (W.K.)
Studies on cheek powh skin homografts in Syrian hamster.
In : Ciba Fondation Symposium on Transplantation
Edité par GEW Wolstenholme et MP Cameron
Boston 1962 Little Brown ed. 426 pp. p. 90.108

7- BREYERE (E.J.), BARRET (M.K.)
"Tolerance" in post partum female mice induced by strain-specific matings.
J. Nat. Cancer Inst. 1960 24 699/

8 - BREYERE (E.J.), BARRETT (M.K.)
Prolonged survival of skin homografts in pavous female mice.
J. Nat. Cancer Inst. 1960 25 1405,

9 - BREYERE (E.J.), BARRETT (M.K.)
Tolerance induced by parity in mice incompatible at H-2 locus
J. Nat. Cancer Inst. 1962 27 409/417

10- BREZIN (C.), MATSUKURA (M.), MERY (A.M.), PAPIERNIK (M.), SEKIGUCHI (M.), SEMAN (G.), SORIEUL (S.), VAUBEL (E.)
Le choix du donneur
In : Colloques du CNRS : La greffe des cellules hematopoïetiques allogéniques.
CNRS ed. Paris (1965)

11- CINADER (B.), HAYLEY (M.A.), RIDER (W.D.), WARWICK (O.H.)
Immunotherapy of a patient with choriocarcinoma
Canad. M.A.J. 1961 84 306/

12- EVERSON (T.C.)
Spontaneous regression of cancer
Ann. N.Y. Acad. Sci. (1964) 114 : 721

13- FAUVET (.), CAMPAGNE (J.), CHAVY (A.), PIET (R.)
Guérisons, régressions et rémissions spontanées des cancers.
Revue du praticien (1960) 10 : 2349

14- FAUVET (J.), ROUJEAU (J.), PIET (R.)
Les guérisons et régressions spontanées des cancers
Revue du praticien (1964) 14 : 2177

15- FRIEDMAN (N.B.)
Choriocarcinoma of the tests and extragenital choriocarcinoma in men
Ann. N.Y. Acad. Sci. (1959) 80 : 161

16- GORDON (I.)
Origin of placental trophoblast
Nature (London) 1960 185 118

17- HASKOVA (V.)
Transplantation non antigenicity of the foetal placenta
Nature 1962 193 278/

18- HASKOVA (V.)
Differences in antigenicity effectiveness of foetal part of mouse placenta depending on strain combination employed
Folia Giol (Prague) 1963 9 99/

19- HERTZ (R.), ROSS (G.T.), LIPSETT (M.B.)
Cheniotherapy in women with trophoblastic disease : choriocarcinona, chorioadenona destruens and complicated hydatiform mole
Ann. N.Y. Acad. Sci. (1964) 114 : 881

20 -HOWARD (J.G.), MICHIE (D.)
Induction of transplantation immunity in the new born mouse
Transplant. Bull. (1962) 29 : 91

21-MDONIACH (I.), CROOKSTON (J.H.), COPE (T.J.)
Attempted treatment of patient with choriocarcinoma by immunization with her husband cells
J. obst. and gynec. Brit. Con. 1958 65 553

22 - HACKETT (E.), BEECH (M.)
Immunological treatment of case of chorio-carcinoma
Brit. Med. J. 1961 2 1123

23 - HESLOP (R.W.), KROHN (P.L.), SPARROW (E.M.)
Effect of pregnancy on survival of skin homografts in rabbits
J. Endocrinol 1954 10 325,

24 - JACOUBKOWA (J.), KOLDOVSKY (P.), BEF (V.), NAJSKY (A.), CHNEID (V.), VAPOTOVA (N.)
To the problem of immunotherapy of choriocarcinoma
Neoplasma (1965) 12 531

25 - KIRBY (D.R.S.)
Development of mouse eggs beneath kidney capsule
Nature (London) 1960 187 707

26 - LANMAN (J.T.), DINERSTEIN (J.), FIKRIG (S.)
Homograft immunity in pregnancy : lack of harm to fetus by sensitization of mother
Ann. New York Acad. Sci. 1962 99 706/

27 - LANMAN (J.T.)
Transplantation immunity in mammalian pregnancy : mechanisms of fetal protection against immunological rejection
Pediatries 1965 66 : 525

28 - LI (M.C.), HERTZ (R.); BERGENSTAL (D.M.)
Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women
New Engl. J. med. (1956) 259 : 66

29 - MCLAREN (A.), MICHIE (D.)
Studies on transfer of fertilized mouse eggs to uterine foster-mothers. I Factors affecting implantation and survival of native and transferred eggs.
J. Exper. Biol. 1956 33 394

30 - MANAHEM (C.P.), MANUEL-LIMSON (G.), ABAD (R.)
Experience with choriocarcinoma in the Philippines
Ann. N.Y. Acad. Sci. (1964) 114 : 875

31 - MASTERSON (J.G.), NELSON (J.H.)
The role of chemiotherapy in the treatment of gynecologic malignancy
Am. J. obst. and gynec. (1965) 93 : 1102

32 - MATHE (G.), AMIEL (J.L.)
La greffe
1 vol. Paris 1962 Masson ed.

33 - MATHE (G.), DAUSSET (J.), HERVET (E.), AMIEL (J.L.), COLOMBANI (J.), PRULE (G.)
Immunological studies in patients with placental choriocarcinoma
J.Nat. Cancer Inst. 1964 33 193/

34 - MEDAWAR (P.B.)
Reactions to homologous tissue antigens in relation to hypersensitivity
In : Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states : Symposium edited by H.S. Lawrence
Harper N.Y. 1959 667 pp.

35 - MEDAWAR (P.B.), SPARROW (E.M.)
Effects of adrenocortical hormones, adrenocortico trophic hormone and pregnancy on skin transplantation in mice.
J; Endocrinol 1956 111 240/

36 - MICHIE (D.), HOWARD (J.G.)
Transplantation tolerance and immunological immaturity
Ann. N.Y. Acad.Sci. 1962 99 670/

37 - PARK (W.W.), LEES (J.C.)
Choriocarcinoma. A general review, with an analysis of five hundred and sixteen cases
A.M.M. Arch. Pathol (1950) 49 : 205

38 - PIERCE (G.B.) Jr, MIDGLEY (A.R.) Jr, VERNEY (E.L.)
Therapy of heterotransplanted choriocarcinoma
Cancer Res. (1962) 22 : 563

39 - PORTER (J.B.), BREYERE (E.J.)
Studies on the antigenic stimulation in induction of tolerance by parity
Transplantation 1964 2 : 246

40 - PREHN (R.T.)
Specific homograft tolerance induced by successive matings and implications concerning choriocarcinoma
J. Nat. Cancer Inst. 1960 25 883.

41 - PRYM (P.)
Spontanheilung eines bösontigen, wahrsheinlich chorionepithelionatösen gewächses in Hoden
Arch. Pathol. Anet. U. Physiol. Virchow's 1927 265 : 239

42 - RAVINA (H.), RAVINA (J.H.)
Chimiothérapie anti-cancéreuse. Les tumeurs placentaires.
La Presse Médicale (1961) 69 : 2.0I0

43 - ROBINSON (E.), SHULMAN (J.), BEN-HUR (N.), LUCKERMAN (H.), NEUMAN (Z.)
Immunological studies and behaviour of husband and foreign homografts in patients with chorio-epitheliome
Lancet 1963 1 300-302

44 - SCHLESINGER (M.)
Serologic studies of embryonic and trophoblastic tissues of the mouse
J. of Immunology 1964 93 255

45 - SIMMONS (R.L.), RUSSEL (P.S.)
The antigenicity of mouse trophoblast
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1962 99 717

46 - SORS
Chorio-épithéliomes
La presse médicale 1964

47 - UHR (J.W.), ANDERSON (S.C.)
The placenta as a homotransplant
Nature 1962 194 1292

48 - VOISIN (G.A.)
Greffes tumorales et facilitation immunologique. Revue générale.
Rev. Franç. etudes cli. et Biol. 1963 8 927

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90